
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI

(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0007903046

WPI Acc no: 1996-321612/

XRAM Acc no: C1996-102349

Stable acidic soln. of budesonide, esp. in water or alcohol - useful esp. for prodn. of enema or rectal foam formulations

Patent Assignee: FALK PHARMA GMBH (FALK-N)

Inventor: KUEHN R; KUHN R; OTTERBECK N

Patent Family: 10 patents, 19 countries

| Patent Number | Kind | Date | Application Number | Kind | Date | Update | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|----------|--------|------|
| WO 1996019969 | A1 | 19960704 | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | 199632 | B |
| DE 4446891 | A1 | 19960704 | DE 4446891 | A | 19941227 | 199632 | E |
| EP 794767 | A1 | 19970917 | EP 1995942642 | A | 19951219 | 199742 | E |
| | | | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | | |
| EP 794767 | B1 | 19980722 | EP 1995942642 | A | 19951219 | 199833 | E |
| | | | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | | |
| DE 59502928 | G | 19980827 | DE 59502928 | A | 19951219 | 199840 | E |
| | | | EP 1995942642 | A | 19951219 | | |
| | | | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | | |
| ES 2120247 | T3 | 19981016 | EP 1995942642 | A | 19951219 | 199849 | E |
| JP 10511364 | W | 19981104 | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | 199903 | E |
| | | | JP 1996520121 | A | 19951219 | | |
| US 5914122 | A | 19990622 | US 1997860136 | A | 19970627 | 199931 | E |
| CA 2205305 | C | 20020507 | CA 2205305 | A | 19951219 | 200239 | E |
| | | | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | | |
| JP 3421348 | B2 | 20030630 | WO 1995DE1847 | A | 19951219 | 200343 | E |
| | | | JP 1996520121 | A | 19951219 | | |

Priority Applications (no., kind, date): DE 4446891 A 19941227

| Patent Details | | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----|-----|------|--------------------------|---------------|
| Patent Number | Kind | Lan | Pgs | Draw | Filing Notes | |
| WO 1996019969 | A1 | DE | 26 | 0 | | |
| National Designated States,Original | CA JP US | | | | | |
| Regional Designated States,Original | AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE | | | | | |
| DE 4446891 | A1 | DE | 6 | | | |
| EP 794767 | A1 | DE | | 0 | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |
| Regional Designated States,Original | AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE | | | | | |
| EP 794767 | B1 | DE | | | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |
| Regional Designated States,Original | AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE | | | | | |
| DE 59502928 | G | DE | | | Application | EP 1995942642 |
| | | | | | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Based on OPI patent | EP 794767 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |
| ES 2120247 | T3 | ES | | | Application | EP 1995942642 |
| | | | | | Based on OPI patent | EP 794767 |
| JP 10511364 | W | JA | 20 | | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |
| CA 2205305 | C | EN | | | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |
| JP 3421348 | B2 | JA | 7 | | PCT Application | WO 1995DE1847 |
| | | | | | Previously issued patent | JP 10511364 |
| | | | | | Based on OPI patent | WO 1996019969 |

Alerting Abstract WO A1

Stable budesonide soln. having pH 6 or below is new.

The solvent is pref. an alcohol (esp. EtOH, i-PrOH or propylene glycol) and/or water.

The soln. contains 0.001-0.1 wt.% budesonide. In addition, it may also contain 0.01-1 wt.% Na EDTA and/or 0.05-1 wt.% cyclodextrin. The soln. is produced by adjusting a

budesonide soln. to the desired pH using an organic or inorganic acid, e.g. HCl, H₃PO₄, citric acid or tartaric acid.

USE - The soln. is esp. useful for the prodn. of enemas and rectal foams (claimed) effective in the treatment of inflammatory intestinal disorders (e.g. Crohn's disease and esp. ulcerative colitis). It can also be used to produce dosage aerosols, inhalation sprays, drops, syrups and elixirs for the treatment of bronchial disorders.

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

The invention pertains to stable budesonide solutions with a pH value of 6.0 or lower, dissolved in water, alcohol or a water-alcohol mixture. Preferably these solutions also contain sodium EDTA, cyclodextrin or mixtures thereof. These stable budesonide solutions can be used to prepare an enema or rectal foams.

A stable budesonide solution with a pH not exceeding 6.0 in which the budesonide is dissolved in a solvent which may be water, an alcohol such as ethanol, isopropanol or propylene glycol, or a water/alcohol mixture. The solution preferably also contains a stabilizer such as sodium ethylenediaminetetraacetic acid, cyclodextrins or mixtures thereof. The stable budesonide solution is useful as the active ingredient in a rectal enema or a rectal foam.

Die vorliegende Erfindung betrifft stabile Budesonid-Loesungen mit einem pH-Wert von 6,0 oder darunter, die in Wasser, Alkohol oder einer Wasser/Alkohol-Mischung geloest sind. Bevorzugt enthalten diese Loesungen weiterhin Natrium-EDTA, Cyclodextrin oder Gemische davon. Die erfindungsgemaessen stabilen Budesonid-Loesungen koennen zur Herstellung eines Klistiers oder von Rektalschaeumen verwendet werden.

The invention pertains to stable budesonide solutions with a pH value of 6.0 or lower, dissolved in water, alcohol or a water-alcohol mixture. Preferably these solutions also contain sodium EDTA, cyclodextrin or mixtures thereof. These stable budesonide solutions can be used to prepare an enema or rectal foams.

Basic Derwent Week: 199632

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/08, 9/12, 47/10, 47/40 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/19969 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juli 1996 (04.07.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01847 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. December 1995 (19.12.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 46 891.1 27. December 1994 (27.12.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH (DE/DE); Leinenweberstrasse 5, D- 79108 Freiburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERBECK, Norbert (DE/DE); Schreibernbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). KÜHN, Reimund (DE/DE); Am Herrwald 5, D-79348 Freiamt (DE). (74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzregenten- strasse 16, D-80538 München (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen. | |
| (54) Title: STABLE BUDESONIDE SOLUTIONS, METHOD OF PREPARING THEM AND USE OF THESE SOLUTIONS AS ENEMA PREPARATIONS AND PHARMACEUTICAL FOAMS (54) Bezeichnung: STABILE BUDESONID-LÖSUNGEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE VERWENDUNG DIESER LÖSUNGEN ALS KLISTERZUBEREITUNGEN UND PHARMAZEUTISCHE SCHÄUME (57) Abstract The invention pertains to stable budesonide solutions with a pH value of 6.0 or lower, dissolved in water, alcohol or a water-alcohol mixture. Preferably these solutions also contain sodium EDTA, cyclodextrin or mixtures thereof. These stable budesonide solutions can be used to prepare an enema or rectal foams. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft stabile Budesonid-Lösungen mit einem pH-Wert von 6,0 oder darunter, die in Wasser, Alkohol oder einer Wasser/Alkohol-Mischung gelöst sind. Bevorzugt enthalten diese Lösungen weiterhin Natrium-EDTA, Cyclodextrin oder Gemische davon. Die erfindungsgemäßen stabilen Budesonid-Lösungen können zur Herstellung eines Klistiers oder von Rektalschäumen verwendet werden. | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LX | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauritanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

Stabile Budesonid-Lösungen, Verfahren zu deren Herstellung
sowie Verwendung dieser Lösungen als Klistierzubereitungen
und pharmazeutische Schäume

Die vorliegende Erfindung betrifft stabile Budesonid-Lösungen, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, insbesondere von Klistieren und pharmazeutischen Schäumen.

Budesonid (INN; 16 α ,17-Butylidendioxy-1 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) ist ein bekannter Wirkstoff der Cortikoidreihe, der vor allem zur Behandlung von Bronchialerkrankungen, aber auch bei entzündlichen Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und insbesondere Colitis ulcerosa, eingesetzt wird. Bei der zuletzt genannten Indikation hat sich die Verabreichung von rektalen Arzneiformen, wie Klistierzubereitungen oder pharmazeutischen Schäumen in Druckgaspackungen als besonders geeignet erwiesen, da der Wirkstoff direkt am Ort der Erkrankung zum Einsatz gebracht wird und Budesonid vor allem topisch wirksam ist.

Budesonid stellt ein Razemat dar, bestehend aus einer Mischung der beiden Diastereomere 22R und 22S. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann das Razemat eingesetzt werden, bevorzugt wird jedoch das 22R-Diastereomer eingesetzt, da

- 2 -

dieses etwa um den Faktor 2-3 in pharmakologischer Hinsicht aktiver ist. Verfahren zur Auftrennung der Enantiomere sind bekannt, beispielsweise aus der EPA 92.901023.9.

Aufgrund seiner Lipophilie ist Budesonid in Wasser praktisch unlöslich, jedoch gut löslich in Alkoholen. Durch die Verwendung von Lösungsvermittlern wie organische wasserlösliche Alkohole kann eine ausreichende Menge Wirkstoff in Lösung gebracht werden. Die so erhaltenen Lösungen erweisen sich jedoch für die pharmazeutische Verwendung als zu wenig stabil, da innerhalb kurzer Zeit große Mengen des Wirkstoffes zersetzt sind.

Aufgrund dieser Instabilität sind Budesonid-Zubereitungen, die vom Patienten in der gebrauchsfertigen Darreichungsform direkt angewendet werden können, nicht bekannt. Zwar werden derzeit in einigen Ländern budesonidhaltige Klistiere angeboten, in diesen Fällen handelt es sich jedoch nicht um gebrauchsfertige Klistiere, sondern um eine Art Kombination aus wirkstoffhaltigen Tabletten und mit Wasser gefüllten Klistierflaschen. Vor Verabreichung muß der Patient jeweils eine Tablette entnehmen, sie in die geöffnete Klistierflasche einbringen, warten, bis die Tablette zerfallen ist und die Flaschen vor Gebrauch kräftig schütteln, um eine möglichst homogene Verteilung des Wirkstoffs in Form einer Suspension zu erreichen.

Diese mühsame und umständliche Zubereitung des gebrauchsfertigen Klistiers kann insbesondere von gebrechlichen Patienten nur unzureichend bewältigt werden. Eine homogene Verteilung des Wirkstoffs kann mit diesem Verfahren nur unzureichend erzielt werden und eine vollständige Verabreichung des Wirkstoffs durch Ausdrücken der Klistierflasche kann kaum garantiert werden, da die einmal zubereitete Endform in kurzer Zeit zur Absetzung des suspendierten Wirkstoffes am Boden der Flasche neigt.

- 3 -

Die rektale Verabreichung von Budesonid mittels Rektalschäumen hat zwar im Hinblick auf die Bequemlichkeit der Anwendung Vorteile, jedoch besteht hier das Problem, Budesonid-Lösungen zur Verfügung zu stellen, die ausreichend stabil sind, um in Druckgaspackungen appliziert zu werden. Daher sind budesonidhaltige Rektalschäume bisher nicht bekannt.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ausreichend stabile Lösungen von Budesonid bereitzustellen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch Budesonid-Lösungen, die einen pH-Wert von 6 oder darunter aufweisen.

Es wurde völlig überraschend gefunden, daß die Stabilität von budesonidhaltigen Lösungen entscheidend vom pH-Wert abhängig ist. Die Stabilität der Lösungen steigt mit abnehmendem pH-Wert an. Die erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen können auf wässriger und/oder alkoholischer Grundlage hergestellt werden, wobei es auch möglich ist, Budesonid in einer wässrigen, alkoholischen Mischung zu lösen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde völlig überraschend herausgefunden, daß der pH-Wert einen entscheidenden Einfluß auf die Stabilität der Budesonid-Lösung hat, und zwar in wässriger, wässrig-alkoholischer oder alkoholischer Lösung.

Die nachfolgend wiedergegebene Tabelle 1 belegt die Stabilität einer wässrigen Lösung von Budesonid und die Tabelle 2 zeigt die Stabilität einer alkoholischen Lösung (Propylenglycol) von Budesonid in Abhängigkeit von der Lagerzeit und dem pH-Wert.

Tabelle 1

Stabilität von erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen (2 mg/60 ml H₂O) in Abhängigkeit von der Lagerzeit

| pH | Gehalt ¹⁾ nach 14 Tagen Lagerung bei 20°C | Gehalt ¹⁾ nach 14 Tagen Lagerung bei 40°C |
|-----|--|--|
| 7,0 | 96,5 % | 71,2 % |
| 6,5 | 96,4 % | 77,1 % |
| 6,0 | 97,6 % | 84,8 % |
| 5,5 | 97,4 % | 87,6 % |
| 5,0 | 97,6 % | 90,0 % |
| 4,5 | 97,3 % | 93,0 % |
| 4,0 | 98,7 % | 95,2 % |
| 3,5 | 99,8 % | 96,6 % |
| 3,0 | 100,0 % | 97,9 % |

1) Ausgangswert nach t = 0 Tagen gleich 100 %

Aus der vorstehenden Tabelle 1 geht hervor, daß die Stabilität der Lösungen mit abnehmendem pH-Wert steigt. Selbst nach 14tägiger Lagerung bei 20°C und pH 3,0 ist der Wirkstoff noch zu 100 % vorhanden. Auch bei einer Lagerung bei einer deutlich erhöhten Temperatur, d.h. bei 40°C und pH 3,0, befinden sich nach 14 Tagen noch 97,9 % Budesonid in der Lösung.

Tabelle 2

Stabilität von erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen (2 mg/4 g in Propylenglycol) in Abhängigkeit von der Lagerzeit

| Gehalt nach Lagerung bei | | | | |
|--------------------------|----------|------------------|------------------|------------------|
| pH | 0 Monate | 3 Monate 25°C | 3 Monate 40°C | 6 Monate 40°C |
| 7,5 | 100,0 % | 80,6 % | 44,4 % | 15,3 % |
| 5,0 | 100,0 % | 103,0 % | 96,5 % | 89,5 % |
| 2,8 | 100,0 % | 99,4 % | 98,7 % | 95,2 % |

Aus der vorstehenden Tabelle 2 geht hervor, daß die Stabilität der Lösungen mit abnehmendem pH-Wert ansteigt.

Ab pH-Werten von 4,0 und tiefer werden ausreichend niedrige Wirkstoffverluste erhalten, die in Abhängigkeit von der Lagerzeit in einer für pharmazeutische Produkte akzeptablen Größenordnung liegen.

Für die pharmazeutische Verwendung sind bei der Anwendung als Klistier- oder auch als Rektalschaum aufgrund physiologischer Gegebenheiten und unter Berücksichtigung der zu verabreichenden Menge von ca. 30 bis 100 ml für Klistiere bzw. von etwa 4 g bei Rektalschäumen pH-Werte der gebrauchsfertigen Form von $\geq 3,5$ zu bevorzugen.

Für die Einstellung des pH-Wertes können beliebige pharmazeutisch annehmbare organische und anorganische Säuren verwendet werden, beispielsweise Salzsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure oder Weinsäure.

Um die Stabilität weiter zu erhöhen, z.B. zur Einsparung von Transport- und Lagerkosten oder auch bei Verwendung als nicht rektale Applikationsform, können auch konzentrierte Budesonid-Lösungen mit einem pH-Wert von $\leq 3,5$ hergestellt

werden. Falls für die spätere Verwendung eine Einstellung des pH-Wertes auf einen physiologisch verträglichen Wert von $> 3,5$ notwendig ist, so kann dies erst kurz vor der Anwendung erfolgen. Dies kann z.B. durch Verdünnen oder durch Zugabe einer Base geschehen. Durch den Verdünnungsvorgang erhöht sich dann der pH-Wert.

In weiteren bevorzugten Ausführungsformen weisen die erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen einen Zusatz von Natrium-EDTA (Natrium-Ethylendiamintetraessigsäure; Komplexon) auf, was zu einer weiteren Erhöhung der Stabilität führt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Stabilität der Lösung durch die Verwendung von Cyclodextrinen, vorzugsweise von Hydroxypropyl- β -cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin erhöht werden. Der Zusatz von Cyclodextrinen ermöglicht auch die Verwendung von konzentrierteren Lösungen von Budesonid.

Gegenstand der Erfindung sind daher stabile Budesonid-Lösungen mit einem pH-Wert von 6,0 oder darunter. Das Budesonid wird erfindungsgemäß in Wasser, Alkohol oder einer Wasser/Alkohol-Mischung gelöst.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden als Alkohole bevorzugt Propylenglycol, Ethanol oder Isopropanol verwendet.

Wenn eine Alkohol/Wasser-Mischung eingesetzt wird, liegt das Verhältnis Alkohol zu Wasser zwischen 100:0 und 80:20, bevorzugt zwischen 98:2 und 93:7.

Der Gehalt an Budesonid in der gebrauchsfertigen Lösung liegt zwischen 0,001 und 1 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,1 Gew.-% und bei Klistieren besonders bevorzugt bei 0,001 bis 0,1 Gew.-%.

- 7 -

Die erfindungsgemäßen Lösungen können ferner Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise bei den entsprechenden pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden. Diese Hilfsstoffe können zur Lösungsvermittlung von Cortikoiden geeignet sein. Derartige Hilfsstoffe sind dem Fachmann geläufig.

Übliche Hilfsstoffe sind solche, die die Viskosität der Lösung beeinflussen, üblicherweise erhöhen, Konservierungsmittel wie Ethanol, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenylethanol, Sorbinsäure, Benzoessäure, Natriumdisulfit, p-Hydroxybenzoessäureester, Phenol, m-Kresol, p-Chlor-m-Kresol, Quats, Chlorhexidin, Verdickungsmittel wie Gelatine, Tragant, Pektin, Cellulosederivate (z.B. Methylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose, Carboxymethylcellulose-Natrium), Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyacrylsäuren, Xanthangummi, Säuren wie Essigsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Salzsäure, Phosphorsäure; Basen wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid; Puffersubstanzen wie Salzsäurepuffer, Phthalatpuffer, Phosphatpuffer, Boratpuffer, Acetatpuffer oder Citratpuffer. Um die Löslichkeit des Wirkstoffes zu erhöhen, eignen sich z.B. der Zusatz von ausreichenden Mengen von Alkoholen wie Ethanol, Isopropanol, Glycerin, Propylenglycol, Polyethylenglycole oder der Einsatz von Lösungsvermittlern wie z.B. Cyclodextrinen, vorzugsweise β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin und/oder γ -Cyclodextrin.

Wenn die erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen für Rektalschäume verwendet werden sollen, müssen solche üblichen Hilfsstoffe zugegeben werden, die die zu bildende Dispersion erst ermöglichen. Bei derartigen Hilfsstoffen handelt es sich um dem Fachmann bekannte Emulgatoren wie Emulgine und verschiedene Lanettetypen. Weiterhin können Konservierungsmittel wie Sorbinsäure,

- 8 -

Parahydroxybenzoesäureester, Benzoessäure, Säuren wie
Essigsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Salzsäure und
Phosphorsäure zugegeben werden.

Bei Rektalschäumen werden in die Druckpackungen auch die geeigneten Treibgase gegeben. Auch wenn Chlorfluorkohlenwasserstoffgase als Treibgase geeignet wären, sieht man derzeit von der Verwendung dieser Gase aus Umweltschutzgründen eher ab. Bevorzugt werden daher Kohlenwasserstoffe wie Isobutan, n-Butan oder Gemische aus Propan/n-Butan als Treibgase verwendet.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Budesonid-Lösungen liegt bei 6,0 oder darunter. Bevorzugt ist ein Bereich zwischen 5,0 und 3,5 und der pH-Bereich zwischen 4,5 und 4,0 ist besonders bevorzugt.

In den erfindungsgemäßen Lösungen ist Budesonid in einer Menge zwischen 0,001 bis 1 Gew.-% vorhanden, wobei die Konzentration bei Lösungen, die als Klistiere verwendet werden sollen, niedriger ist als bei Lösungen, die für Rektalschäume vorgesehen sind. Bei Lösungen für Klistiere beträgt die bevorzugte Konzentration zwischen 0,01 und 0,1 Gew.-% und bei Rektalschäumen liegt der bevorzugte Bereich zwischen 0,01 und 0,1 Gew.-%.

Die Zugabe von Natrium-EDTA erfolgt bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew.-%, wobei bei Klistieren ein Bereich von 0,01 bis 0,1 Gew.-% und bei Rektalschäumen eine Konzentration von 0,05 bis 1 Gew.-% bevorzugt ist.

Sofern Cyclodextrine als Lösungsvermittler zugegeben werden, erfolgt dies bevorzugt in einer Menge zwischen 0,05 und 0,5 Gew.-%, wobei eine Zugabe von etwa 0,1 Gew.-% bevorzugt ist.

- 9 -

Die Herstellung von Lösungen für Klistiere erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Es kann beispielsweise eine ethanolische Stammlösung von Budesonid einer wäßrigen Lösung der weiteren Bestandteile unter Homogenisierung eingearbeitet werden. Die Verwendung eines Oxidationsschutzmittels bzw. der Ausschluß von Sauerstoff sowie Maßnahmen im Bereich des Lichtschutzes sind nicht speziell erforderlich, sie können jedoch die Qualität und auch die Stabilität der erhaltenen Produkte verbessern. Für die rektale Anwendung wird dann die fertige Lösung in eine übliche flexible Klistierflasche mit Applikationsspitze abgefüllt, die beide bevorzugt aus opakem Kunststoff hergestellt sind.

Auch die Herstellung von Lösungen für Rektalschäume ist aus dem Stand der Technik bekannt. Beispielsweise kann das Konservierungsmittel sowie die zur Schaumbildung benötigten Emulgatoren in der entsprechenden Lösung, bevorzugt dem geeigneten Alkohol gelöst werden. Danach wird der Wirkstoff als alkoholische Stammlösung in diese Lösung eingearbeitet. Im letzten Schritt werden Komplexon und die entsprechende Säure, gelöst in einer kleinen Menge Wasser, unter Homogenisieren in die alkoholische Lösung eingerührt.

Wenn die erfindungsgemäße Budesonid-Lösung zur Herstellung eines Rektalschaumes verwendet wird, wird die fertige Lösung in geeignete Druckgaspackungen, die mit kommerziell erhältlichen Ventilsystemen als Einmal- oder Mehrfachdosierer versehen sind, abgefüllt und mit einem Treibgas versetzt. Die Packungen enthalten zusätzlich eine Applikatorspitze aus Kunststoff. Aufgrund der chemischen und physikalischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen stabilen Budesonid-Lösung wird bei der Applikation zwangsläufig der Schaum im Rektum erzeugt.

In bevorzugter Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen stabilen Budesonid-Lösungen zur Herstellung von Klistieren oder Rektalschäumen verwendet. Andere Verwendungsformen wie

- 10 -

beispielsweise Verwendung als Dosieraerosol, Inhalationsspray oder auch als Tropfen, Sirup oder Elixiere sind ebenfalls möglich und können von dem Fachmann auf der Basis der vorliegenden Beschreibung leicht hergestellt werden. Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren wird eine Lösung hergestellt und in entsprechende Kunststoffflaschen abgefüllt, die pro 60 g Klistierflasche folgende Bestandteile enthält:

| | | |
|--|-------|----|
| Budesonid | 2 | mg |
| β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (0,9) bzw. | | |
| γ -Cyclodextrin | 60 | mg |
| Natrium-EDTA | 30 | mg |
| Natriumbenzoat | 300 | mg |
| Xanthangummi | 360 | mg |
| 2N HCl ad pH 4,0 | 400 | mg |
| Ethanol | 60,00 | mg |
| Wasser ad | | |

Die so hergestellte Lösung erwies sich selbst nach mehrwöchiger Lagerung bei 40°C als stabil.

- 11 -

Beispiel 2

Klysma, hergestellt nach üblichem Verfahren, enthaltend

| | | |
|------------------------|-------|----|
| Budesonid | 2 | mg |
| Natriumbenzoat | 300 | mg |
| Natrium-EDTA | 30 | mg |
| Propylenglycol | 500 | mg |
| Xanthangummi | 360 | mg |
| 2N Salzsäure ad pH 3,5 | 60,00 | mg |

Das so hergestellte Klysma erwies sich nach mehrwöchiger Lagerung bei 40°C als stabil.

Beispiel 3

Gemäß Beispiel 1 wird eine wäßrige Lösung hergestellt, die die folgenden Bestandteile enthält:

| | | |
|---|-------|----|
| Budesonid | 2 | mg |
| β-Cyclodextrin, Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (0,9) bzw. | | |
| γ-Cyclodextrin | 60 | mg |
| Natriumbenzoat | 300 | mg |
| Xanthangummi | 360 | mg |
| 2N HCl ad pH 4,0 | 400 | mg |
| Ethanol | 60,00 | mg |
| Wasser ad | | |

Die so hergestellte Lösung erwies sich selbst nach mehrwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur als stabil.

- 12 -

Beispiel 4

Gemäß Beispiel 1 wird eine wäßrige Lösung hergestellt, die die folgenden Bestandteile enthält:

| | | |
|------------------|-------|----|
| Budesonid | 2 | mg |
| Natrium-EDTA | 30 | mg |
| Natriumbenzoat | 300 | mg |
| Xanthangummi | 360 | mg |
| 2N HCl ad pH 4,0 | 400 | mg |
| Ethanol | 60,00 | mg |
| Wasser ad | | |

Die so hergestellte Lösung erwies sich selbst nach mehrwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur als stabil.

Beispiel 5

Gemäß Beispiel 1 wird eine wäßrige Lösung hergestellt, die die folgenden Bestandteile enthält:

| | | |
|------------------|-------|----|
| Budesonid | 2 | mg |
| Natriumbenzoat | 300 | mg |
| Xanthangummi | 360 | mg |
| 2N HCl ad pH 4,0 | 400 | mg |
| Ethanol | 60,00 | mg |
| Wasser ad | | |

Die so hergestellte Lösung erwies sich selbst nach mehrwöchiger Lagerung bei Raumtemperatur als stabil.

Beispiel 6

Untersuchung zur Stabilität der erfindungsgemäßen Lösungen

- 13 -

Es wurden gemäß Beispiel 1 die Formulierungen der folgenden Tabelle 3 hergestellt und auf ihre Stabilität nach 1- bis 39-wöchiger Lagerung untersucht. Es wurden die folgenden Ergebnisse erhalten.

Tabelle 3

| Belastungszeit in ... Wochen bei 40°C | Gehalt ¹ | | | | |
|--|---------------------|-------|--------|-------|-------------|
| | 1 | 4 | 6 | 11 | 16 39 |
| pH 5, ohne Zusätze | 96,1% | 67,6% | 60,2% | 56,6% | |
| pH 4, mit EDTA, mit γ -Cyclodextrin | | | 100,0% | 99,6% | 99,8% 97,3% |
| pH 4, mit EDTA, mit Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (molarer Substitutionsgrad 0,9) | | | 100,0% | 94,7% | 95,0% 89,4% |
| pH 4, mit EDTA, mit Propylenglycol | | | 98,8 % | | 93,1 % |

¹ Ausgangswert t = 0 Wochen = 100 %

Die vorstehenden Versuchsergebnisse belegen, daß die erfindungsgemäßen wäßrigen Budesonid-Lösungen mit einem pH-Wert unter 6 auch nach mehrwöchiger Lagerung immer noch stabil sind. Besonders stabil sind Lösungen, die EDTA und ein Cyclodextrin enthalten. So liegen in diesen Lösungen selbst nach sechswöchiger Lagerung bei 40°C und bei einem pH von 4 immer noch 100 % Wirkstoff vor.

- 14 -

Beispiel 7

Nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren wird eine Lösung hergestellt und in entsprechende Druckgaspackungen (z.B. Aluminiummonoblockdose, 55 ml, mit Flüssigkeitsventil, Shield und Dosierkopf) unter Zusatz eines Treibgases (Druck > 1,5 bar, wie z.B. Isobutan, n-Butan, Gemische aus Propan/n-Butan) abgefüllt.

Die Lösung enthält pro 35 g folgende Bestandteile:

| | |
|-------------------------|-----------|
| Budesonid | 0,01820 g |
| Lanette O | 0,45500 g |
| Eumulgin B1 | 0,09100 g |
| Eumulgin B2 | 0,09100 g |
| Sorbinsäure | 0,00845 g |
| Komplexon | 0,03000 g |
| Citronensäure ad pH 3,5 | 0,01000 g |
| Aqua purificata | 0,90000 g |
| Propylenglykol ad | 35,0000 g |

Die so hergestellte Lösung erwies sich nach mehrmonatiger Lagerung bei 40°C als stabil.

Beispiel 8

| | |
|-------------------------|-----------|
| Budesonid | 0,01820 g |
| Lanette O | 0,45500 g |
| Eumulgin B1 | 0,09100 g |
| Eumulgin B2 | 0,09100 g |
| Benzoessäure | 0,06000 g |
| Citronensäure ad pH 4,0 | q.s. |
| Aqua purificata | 0,90000 g |
| Propylenglykol ad | 35,0000 g |

Die so hergestellte Lösung erwies sich nach mehrmonatiger Lagerung bei 40°C als stabil.

- 15 -

Beispiel 9

| | |
|---------------------|-----------|
| Budesonid | 0,01820 g |
| Lanette 0 | 0,45500 g |
| Eumulgin B1 | 0,09100 g |
| Eumulgin B2 | 0,09100 g |
| Komplexon | 0,03000 g |
| Weinsäure ad pH 4,5 | q.s. |
| Aqua purificata | 0,90000 g |
| Propylenglykol ad | 35.0000 g |

Die so hergestellte Lösung erwies sich nach mehrmonatiger Lagerung bei 40°C als stabil.

Beispiel 10Untersuchungen zur Stabilität der erfindungsgemäßen Lösungen

Es wurden Formulierungen gemäß Beispiel 7 mit unterschiedlichen pH-Werten hergestellt und auf ihre Stabilität nach 0 - 6-monatiger Lagerung untersucht. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

- 16 -

Gehalt nach Lagerung bei

| pH | 0 Monate | 3 Monate 25°C | 3 Monate 40°C | 6 Monate 40°C |
|---|----------|------------------|------------------|----------------------|
| 7,5 ohne Zusätze | 100,0 % | 90,4 % | 75,0 % | nicht best. |
| 7,5 mit Komplexon | 100,0 % | 103,0 % | 96,5 % | 89,5 % |
| 4,5 (94073) mit Kom- plexon, mit Zitro- nensäure | 100,0 % | 102,5 % | 97,8 % | 94,6 % (9 Monate) |
| 4,0 (95030) mit Kom- plexon, mit Zitro- nensäure | 100,0 % | 97,6 % | 98,0 % | — |
| 3,5 (95035) mit Kom- plexon, mit Zitro- nensäure | 100,0 % | 100,8 % | 100,2 % | -- |

Tabelle 4

Die vorstehenden Versuchsergebnisse belegen, daß die erfindungsgemäßen alkoholischen Budesonid-Lösungen mit einem pH-Wert unter 6 auch nach mehrmonatiger Lagerung noch stabil sind. Besonders stabil sind Lösungen, die zusätzlich noch Komplexon enthalten. Selbst nach 6-9 Monaten bei 40°C-Lagerung sind die aufgetretenen Wirkstoffverluste äußerst gering.

Patentansprüche

1. Stabile Budesonid-Lösung mit einem pH-Wert von 6 oder darunter.
2. Stabile Budesonid-Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Budesonid gelöst ist in Wasser, Alkohol oder einer Wasser/Alkohol-Mischung.
3. Stabile Budesonid-Lösung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Alkohol um Ethanol, Isopropanol oder Propylenglycol handelt.
4. Stabile Budesonid-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Natrium-EDTA, Cyclodextrin oder Gemische davon enthält.
5. Stabile Budesonid-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,001 bis 0,1 Gew.-% Budesonid enthält.
6. Stabile Budesonid-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,01 bis 1 Gew.-% Natrium-EDTA und/oder 0,05 bis 1,0 Gew.-% Cyclodextrine enthält.
7. Stabile Budesonid-Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert von unter 6 besitzt, 0,001 bis 0,1 Gew.-% Budesonid, 0,001 bis 0,1 Gew.-% Natrium-EDTA und/oder 0,05 bis 1,0 Gew.-% Cyclodextrine enthält.

- 18 -

8. Verfahren zur Herstellung von stabilen budesonidhaltigen Lösungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Budesonid-Lösung auf einen Wert von 6,0 oder darunter eingestellt wird.

9. Klistier, dadurch gekennzeichnet, daß es eine stabile Budesonid-Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 umfaßt.

10. Rektalschaum, dadurch gekennzeichnet, daß dieser eine stabile wäßrige Budesonid-Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 umfaßt.

11. Verwendung einer stabilen Budesonid-Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Klistiers.

12. Verwendung einer stabilen Budesonid-Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Rektalschaumes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International . . . cation No
PCT/DE 95/01847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/08 A61K9/12 A61K47/10 A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | ATEMWEGS- UND LUNGENKRANKHEITEN, vol. 20, no. 7, 1994, pages 381-382, XP000568623 J.DERBACHER ET AL.: "Physikalische Eigenschaften von Inhalationslösungen" see page 382, left-hand column, paragraph 1 | 1,2,8 |
| P,X | WO,A,95 14474 (DR. FALK PHARMA GMBH) 1 June 1995 see page 4 - page 5; example 4 | 1-3,5, 8-12 |
| A | EP,A,0 468 555 (GIULIANI SPA) 29 January 1992 see example 6 | 1-12 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 1996

Date of mailing of the international search report

29.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 3818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/01847

| C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | Relevant to claim No. |
|---|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | |
| P,A | J.PHARM.SCI., vol. 84, no. 6, 1995, pages 677-681, XP000567853 H.NOLEN ET AL.: "Budesonide - beta-D-glucuronide: A potential Prodrug for Treatment of Ulcerative Colitis" see abstract | 1-12 |
| A | --- WO,A,94 16710 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 4 August 1994 see page 1, line 18 - page 3, line 7 | 1-12 |
| A | --- US,A,4 383 992 (JOHN M. LIPARI) 17 May 1983 see column 3, line 48 - column 6, line 6 ----- | 1-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 95/01847

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9514474 | 01-06-95 | DE-A- 4340057 | 01-06-95 |
| EP-A-468555 | 29-01-92 | IT-B- 1243379 | 10-06-94 |
| | | CA-A- 2044676 | 28-01-92 |
| | | JP-A- 4234315 | 24-08-92 |
| | | US-A- 5449520 | 12-09-95 |
| WO-A-9416710 | 04-08-94 | AU-B- 5883394 | 15-08-94 |
| | | CA-A- 2153681 | 04-08-94 |
| | | EP-A- 0680328 | 08-11-95 |
| | | FI-A- 953505 | 20-07-95 |
| US-A-4383992 | 17-05-83 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen
PCT/DE 95/01847

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/08 A61K9/12 A61K47/10 A61K47/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | ATEMWEGS- UND LUNGENKRANKHEITEN, Bd. 20, Nr. 7, 1994, Seiten 381-382, XP000568623 J.DERBACHER ET AL.: "Physikalische Eigenschaften von Inhalationslösungen" siehe Seite 382, linke Spalte, Absatz 1 --- | 1,2,8 |
| P,X | WO,A,95 14474 (DR. FALK PHARMA GMBH) 1.Juni 1995 siehe Seite 4 - Seite 5; Beispiel 4 --- | 1-3,5, 8-12 |
| A | EP,A,0 468 555 (GIULIANI SPA) 29.Januar 1992 siehe Beispiel 6 --- -/- | 1-12 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"B" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10.Mai 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29. 05. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Tzschoppe, D

| C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P, A | J. PHARM. SCI., Bd. 84, Nr. 6, 1995, Seiten 677-681, XP000567853 H. NOLEN ET AL.: "Budesonide - beta-D-glucuronide: A potential Prodrug for Treatment of Ulcerative Colitis" siehe Zusammenfassung --- | 1-12 |
| A | WO, A, 94 16710 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 4. August 1994 siehe Seite 1, Zeile 18 - Seite 3, Zeile 7 --- | 1-12 |
| A | US, A, 4 383 992 (JOHN M. LIPARI) 17. Mai 1983 siehe Spalte 3, Zeile 48 - Spalte 6, Zeile 6 ----- | 1-12 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Zeichen
PCT/DE 95/01847

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9514474 | 01-06-95 | DE-A- 4340057 | 01-06-95 |
| EP-A-468555 | 29-01-92 | IT-B- 1243379 | 10-06-94 |
| | | CA-A- 2044676 | 28-01-92 |
| | | JP-A- 4234315 | 24-08-92 |
| | | US-A- 5449520 | 12-09-95 |
| WO-A-9416710 | 04-08-94 | AU-B- 5883394 | 15-08-94 |
| | | CA-A- 2153681 | 04-08-94 |
| | | EP-A- 0680328 | 08-11-95 |
| | | FI-A- 953505 | 20-07-95 |
| US-A-4383992 | 17-05-83 | KEINE | |